

# *Fibrosis pulmonar intersticial difusa idiopática*

## *Síndrome de Hamman-Rich*

### **Reporte de dos casos**

**Por los Drs.:**

ALBERTO TORUNCHA, AMIRIS ALCOVER, ERNESTO ALAVEZ MARTIN,  
HATUEY ALVAREZ, AGUSTÍN PARAMIO

La fibrosis pulmonar intersticial ocurre en un número de enfermedades específicas y no específicas. Entre las primeras se incluyen enfermedades que están confinadas a los pulmones y aquellas que producen lesiones pulmonares asociadas a enfermedades sistémicas. Entre las localizadas al tejido pulmonar se incluyen: Dlaplasia alveolar congénita, neumonía viral y por rickettsias. fibrosis por radiaciones, enfisema pulmonar, neumoconiosis así como lesiones causadas por obstrucción de las venas pulmonares. Las enfermedades sistémicas con fibrosis pulmonar comprenden: llistiocitosis X, enfermedad reumatoide, dermatomiositis, esclerodermia y otras neoplasias, linfangitis carcinomatosa y otras.

Muchas veces no es posible identificar el proceso básico etiológico por el examen pulmonar solamente y se hace necesario correlacionar los hallazgos histológicos con los cambios que aparecen en otros órganos así como los datos clínicos y pruebas especiales de labora-

Trabajo realizado en la Sala 411 del Hospital Docente "Comandante Manuel Fajardo", Servicio de Medicina Interna del Prof. b. Mitrani en colaboración con el Doto, de Anatomía Patológica.

torio para establecer un diagnóstico. La fibrosis pulmonar representa la forma de reaccionar de ese órgano ante agresiones por agentes variados.

Existe un tipo de fibrosis intersticial difusa llamada idiopática, de etiología indeterminada porque resulta imposible de clasificar ecológicamente entre las entidades señaladas al principio. Los primeros casos fueron descritos por Hamman y Rich en 1935 por lo cual este síndrome lleva su nombre. Es posible que otros casos descritos antes de los de Hamman y Rich y diagnosticados como "Neumonía crónica intersticial", "Neumonía fibrosa" y "Cirrosis pulmonar" incluyeran formas crónicas de este síndrome.

#### ETIOLOGÍA:

La etiología permanece oscura. Rubín señala que pudiera ser múltiple debido a que la fibrosis pulmonar intersticial puede ser iniciada según se ha dicho por la reacción inespecífica ante los insultos más variados. Se han considerado distintas teorías etiológicas y entre ellas tenemos:

I Las últimas evidencias parecen ir en contra de esta teoría pues

no se han encontrado virus ni cuerpos de inclusión.

- 2) *Genética*: Donohue y col. llaman la atención sobre la alta incidencia de casos familiares (25% en una revisión de los 97 casos publicados hasta 1959) y apuntan que se trata de un defecto congénito hereditario con carácter dominante. Ellos separan estos casos y sugieren el nombre de "Fibrosis quística familiar pulmonar". Para Baglio y col. pudiera reflejar una reacción de hipersensibilidad tisular influenciada genéticamente.
- 3) *Irritantes químicos*: Se ha tratado de explicar su mayor frecuencia en los últimos tiempos por materiales que provienen de las nuevas industrias.
- 4) *Alergia*: Sugerida por Hamman y Rich así como por Read por inyección intratraqueal en ratas, de suero de conejo anti-pulmón de rata. La existencia de eosinófilos en las lesiones pulmonares y la mejoría que se obtiene con los corticoides aboga en favor de esta teoría.
- 5) *Relación con enfermedades del tejido conjuntivo*: Rubín señala que hay evidencias en algunos casos de que el síndrome de Hamman-Rich representa una forma localizada o abortiva de estas enfermedades. Histológicamente a veces son indistinguibles las lesiones de las que se encuentran en la Enfermedad Reumatoide. También hay semejanza morfológica con la poliarteritis nodosa, el lupus eritematoso, la granulomatosis de Wegener y la esclerodermia.
- 6) *Reacción a drogas*: Se han descrito casos de fibrosis pulmonar intersticial difusa en pacientes que han recibido tratamiento con hexametonio. Nosotros nos preguntamos si aquí

hay otro punto de enlace con las enfermedades colágenas pues es sabido que con el uso de Penicilina e Hidralazina se producen síndromes semejantes al lupus eritematoso (incluyendo el fenómeno LE). En estos casos asociados al tratamiento con hexametonio se produce una enfermedad parecida a las colágenas, confinada principalmente al tejido pulmonar (ver Fig. N<sup>o</sup> 5). Esto nos hace reflexionar en cuanto a la relación posible de las enfermedades colágenas con el síndrome que estudiamos según reportan Rttbin y col.

- 7) Se han señalado además como factores etiológicos la obstrucción crónica al flujo linfático, la hipertensión venosa pulmonar, y Sell y Shapiro demostraron cambios histológicos semejantes en ratones después de la inoculación intranasal con H. influenzae virulento.

En resumen que se desconoce su verdadera etiología.

#### CUADRO CLÍNICO:

No se reconocen diferencias en cuanto a sexo y raza. Parece ser más frecuente entre las edades de 30 y 50 años, sin embargo se halla también representada en el grupo pediátrico, inclusive entre los prematuros. El caso más pequeño que se ha reportado era de 7 semanas de edad y parece ser más frecuente en lactantes que en niños mayores. Hemos encontrado casos reportados hasta de 75 años. El comienzo de la enfermedad puede ser brusco e insidioso.

El síntoma más importante por su constancia y precocidad es la disnea progresiva. Puede ser seca o con expectoración, generalmente moderada o a veces profusa, blanquecina, mucopurulenta y a veces hemoptoica. Uno de los casos reportados murió en el curso de una hemoptisis. Hay ade

más dolor torácico que casi nunca es severo, pérdida de peso, sudoración, debilidad. Hay además fiebre que se señala por infección sobreañadida. En uno de nuestros casos no había tal evidencia y durante el período de actividad de la enfermedad se mantuvo una febrícula que regresó totalmente con el tratamiento por esteroides y reapareció al suspender éste y que no fue influenciada por el tratamiento con antibióticos. En estadios avanzados la disnea obliga a la ortopnea y sólo se alivia con la administración de oxígeno. En los niños pequeños hay además dificultad para progresar en el peso.

El examen físico revela polipnea, estertores crepitantes finos hacia las bases pulmonares, taquicardia. En estadios avanzados y en casos de larga evolución hay cianosis y dedos en palillo de tambor, reforzamiento del 2do. ruido pulmonar y los signos de insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas. Hay que destacar que existe una evidente desproporción entre los síntomas subjetivos y los hallazgos radiológicos y los datos escasos que resultan del examen físico.

El examen radiológico muestra sombras en forma de retículo, nodulos finos o estriaciones que casi siempre son bilaterales, hacia las bases, más o menos simétricamente distribuidas. Esto se ve sobre todo en casos de larga evolución. En casos agudos los cambios pueden ser mínimos. En otros casos se observan lesiones de aspecto bronconeumónico y en otros se ven los signos de la descompensación cardíaca. Todos estos cambios pueden mejorar con el tratamiento por esteroides y se corresponden con los síntomas subjetivos.

En los exámenes de laboratorio se encuentra: Elevación de la eritrosedimentación y leucocitosis (se ha sugerido que cuando ésta está presente puede servir de guía para el tto. con esteroi-

desl. Puede aparecer además eosinofilia moderada y a veces hiperglobulinemia. El ECG muestra los cambios consecutivos a la hipertrofia ventricular derecha. Se han señalado casos en los cuales se han encontrado cambios de ST y T compatibles con una insuficiencia coronariana e hipertrofia ventricular izquierda que se han comprobado anatomopatológicamente. Para excluir otras posibilidades deben realizarse además estudios buscando células LE, factor reumatoide, Mantoux, pruebas cutáneas para hongos, radiografías de manos, calcio en sangre, serología y otros. El diagnóstico se comprueba por la biopsia pulmonar. Las pruebas de la función pulmonar resultan muy importantes.

#### FISIOPATOLOGÍA Y ESTUDIOS DE LA FUNCIÓN PULMONAR:

En presencia de fibrosis intersticial la capacidad de difusión para el oxígeno está grandemente disminuida. Esto no es específico del síndrome de Hamman-Rich sino que aparece en todas las demás entidades nosológicas capaces de producir esa alteración anatómica. Existe un factor adicional como es el contacto inadecuado entre el aire alveolar y la sangre capilar por una gran destrucción del lecho capilar pulmonar en las extensas áreas de fibrosis lo cual da lugar a una pobre oxigenación de la sangre. Una distribución desigual del aire inspirado puede agregarse a los trastornos anteriores y contribuir así a la mala oxigenación. La pérdida de capilares y la resistencia vascular aumentada lleva a hipertensión en el circuito menor y eventualmente a la insuficiencia del corazón derecho.

Como consecuencia de esto las pruebas funcionales pulmonares demuestran: 1) Disminución de la capacidad vital pero capacidad vital cronometrada

normal. 2) Volumen residual aumentado o normal. 3) Hiperventilación en reposo. 4) Concentración de oxígeno arterial normal o disminuida en reposo pero que cae rápidamente con el ejercicio y se eleva a lo normal con la inhalación de oxígeno al 100%. 5) Tensión alveolar de oxígeno normal. 6) C(L disminuido o normal en sangre arterial] por la hiperventilación ya señalada y porque los trastornos de la difusión no afectan a ese gas como al oxígeno por su mayor difusibilidad a través de la membrana alvéolo-capilar. 7) Hipertensión de la arteria pulmonar.

#### EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO:

Al principio se pensó que la enfermedad era fatal y de curso agudo. Sin embargo muchos de los pacientes observados posteriormente tuvieron la enfermedad por un período considerable de tiempo teniendo un curso progresivo y crónico con aumento de la disnea, cianosis e insuficiencia cardíaca congestiva. Según Baglio el 60% hacen algún grado de cor pulmonale. La muerte puede ocurrir por la descompensación cardíaca o en los casos de curso más agudo por la insuficiencia respiratoria o por ambas.

El curso puede ser alterado por los corticoides en el sentido de mejoría y se señala que se agrava el proceso con la suspensión de éstos sin que posteriormente se obtenga nueva mejoría al reiniciar el tratamiento.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Macroscópicamente los pulmones tienen generalmente un aspecto sólido, con un aumento en peso y consistencia. El patrón lobular pulmonar puede estar marcadamente acentuado, sobre todo a nivel de la superficie pleural. La crepitación está ausente o marcadamente disminuida y la superficie de sección

presenta un aspecto fibroso aunque pequeñas formaciones quísticas y bulas enfisematosas pueden estar presentes. En algunos casos el pulmón puede tener un aspecto francamente cirrótico.

Histológicamente se señalan las siguientes características: 1) La presencia de una proliferación de tejido fibroso intersticial difusa y progresiva que abarca todo el pulmón. 2) Hiperplasia y metaplasia de las células alveolares (las cuales en muchos casos pueden estar desprendidas en la luz y cargadas con pigmento de Hemosiderina o de apariencia lipofágica). 3) Lesiones de fibrosis peribronquiolar, hiperplasia del músculo liso e inflamación crónica.

4) Necrosis de las paredes alveolares, exudado fibrinoso y presencia de membrana hialina adherida a las paredes alveolares. 5) Edema marcado y depósito de fibrina en las paredes alveolares con el consiguiente engrosamiento de los tabiques. 6) Infiltrado inflamatorio que consiste generalmente en escasos leucocitos polimorfonucleares, abundantes linfocitos y células mononucleares, algunos plasmocitos, escaso número de células eosinófilas y ocasionalmente células gigantes. 7) No demostración de la presencia de bacterias.

#### TRATAMIENTO:

Se usan medidas generales como el reposo, administración de oxígeno cuando hay gran disnea, digitálicos, dieta sin sal y diuréticos en presencia de insuficiencia cardíaca.

Los principales agentes son los corticoides suprarrenales que comenzaron a usarse a partir de 1952. Estos medicamentos son capaces de producir mejoría sintomática, radiológica y en las pruebas funcionales pulmonares, pero desgraciadamente en el mayor número de casos esto no es así o es por muy breve tiempo. Aquéllos que responden mejor

son los que tienen una corta evolución de su enfermedad pero son de muy poco valor en la fibrosis ya constituida; probablemente actúan por medio de su acción anti-inflamatoria alterando la respuesta tisular. Se han reportado casos que han sobrevivido incluso varios años después de hacerse el diagnóstico gracias a la terapéutica córtico-esteroidea. Douglas reporta un caso en que la función respiratoria retomó a niveles normales después de tratamiento con prednisona a pesar de cambios histológicos aparentemente irreversibles que incluían hasta formación de hueso en el pulmón.

Los hechos parecen demostrar que la terapéutica debe comenzarse enérgicamente y desde temprano para mantener controlada la enfermedad el mayor tiempo posible. Es un detalle plenamente confirmado que la reducción en la dosis o la supresión del tratamiento con corticoides se acompaña con agudización de los síntomas y progresión rápida hacia la muerte excepto en muy contados casos por lo cual se recomienda que una vez instituido el mismo se continúe indefinidamente bajo una estrecha vigilancia teniendo sumo cuidado en la reducción de la dosis. Por ese detalle Collins recomienda reservar este tratamiento para los enfermos muy graves lo cual no nos parece prudente porque según se ha dicho estos casos responden muy pobremente.

#### REPORTE DE DOS CASOS

CASO 1: M. S. R., femenina, blanca, 63 años, dedicada a las labores de su casa, ingresa en la Sala 4B del Hospital Fajardo el 16 de Septiembre de 1963 y refiere que 25 días antes de su ingreso padeció de dolor de garganta que mejoró en los días subsiguientes. 17 días antes del ingreso comenzó a sentir disnea cuando realizaba las labores de su casa, fiebre de 38.3 C y dolor moderado

en el plano posterior de ambos hemicórax. Todo esto mejoró con el reposo. Vista por un facultativo le fue impuesto tratamiento con varios antibióticos (al menos 6) antes de su ingreso en el Servicio. Persistió temperatura de 37 a 37.5°C que constataba por las tardes, disnea de esfuerzo, sudoración, decaimiento y anorexia. Refirió haber perdido 20 libras de peso en el último año y que desde el comienzo de su enfermedad tuvo tos seca que después se acompañó de expectoración blanca, escasa.

Al examen físico no se encontró cianosis, las mucosas eran pálidas y el peso de 120 libras. Frecuencia respiratoria de 36/min. superficial. Expansión pulmonar disminuida ligera y globalmente, vibraciones vocales disminuidas hacia las bases sobre todo la izquierda y submatidez en ellas. A la auscultación se encontraron estertores crepitantes en ambas bases en los planos posteriores y laterales, algo más altos en el lado izquierdo. El pulso era de 96/min. regular y la TA de 100/70. Soplo sistólico de poca intensidad en punta y mesocárdio. Orofaringe algo enrojecida. No se encontró ingurgitación yugular, hepatomegalia ni edemas.

Al discutir el caso se plantearon los siguientes diagnósticos como probables:

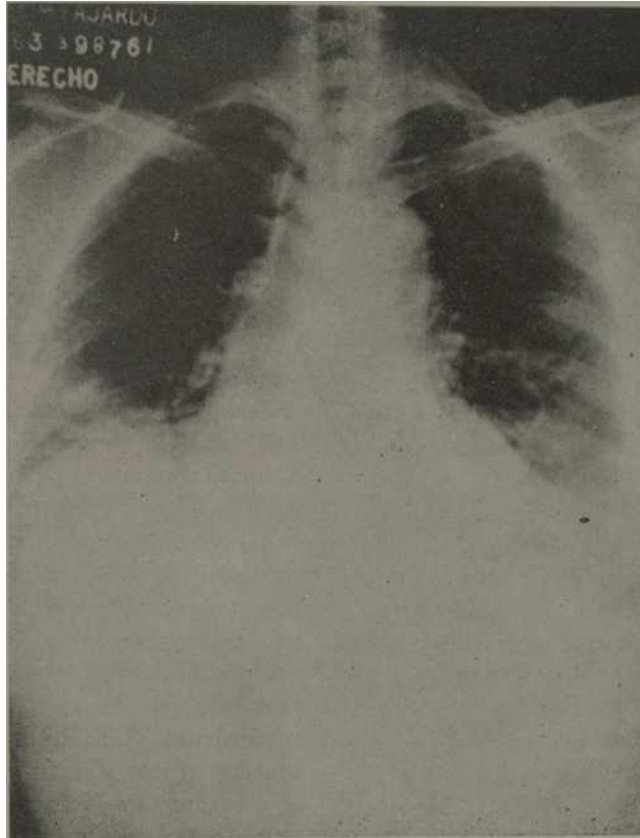
- 1) Síndrome de bloqueo alvéolo-capilar idiopático (Síndrome de Hamman-Rich) o secundario a colagenosis o neoplasia.
- 2) Neumonía viral.
- 3) Bronconeumonía subaguda o crónica por un germen resistente a los antibióticos usados.

Los exámenes de laboratorio arrojaron los siguientes resultados: Hemograma: 4 280.000 hematíes, hemoglobina 11.66 gm., leucocitos 12,500 (segmentados 75, linfocitos 21, monocitos 4), eritrocitos: 4 800 000, eritrocrito: 48 mm. a la hora, hematocrito 38%, glicemia 95, urea 28; orina y heces fecales fueron negativos; urocultivo ne-

gativo. Proteínas totales: 6 gm. (Serina 3.3 y Globulina 2.7). Pruebas funcionales hepáticas normales. Serología negativa, Calcio 11 mg., Fosfatasa alcalina 3 U Bodansky. Aglutininas en frío: negativa, células LE: negativa, Mantoux: negativo, Hemocultivo: negativo. Tiempo de protrombina: 100%.

bipoplasia del sistema trombocitopoyético, normalidad cuantitativa del sistema granulopoyético con predominio de los metamielocitos, stab y segmentados. Aumento del tejido graso medular. ECG: normal.

*Radiografías* (Fig. 1) : Tórax: Lesiones de aspecto broneoneumónico de las



**Fig. 1** Aspecto radiológico de las lesiones pulmonares situadas hacia las bases. Radiografía tomada pocos días después de su ingreso. (Caso 1.)

*Estudio bacteriológico del esputo:* negativo para bacilos ácido-alcohol resistentes y no se obtuvo crecimiento bacteriano ni micológico. Prueba de Histoplasmina: negativa. Prueba del Rojo Congo: normal. Médulograma: No células atípicas o ajenas. Hipoplasia del sistema eritropoyético, discreta

bases y regiones parahiliares. Manos y pies: Normales. Senos perinasales: Normales. Columna dorso-lumbar: Ligera escoliosis lumbar con moderados cambios artrósicos. Artritis de la articulación sacro-ilíaca. Calcificación de las paredes de la aorta.

Biopsia de grasa pre-escalénica fue

negativa. Estudio citológico de esputos fue negativo de células neoplásicas. Broncoscopia: negativa. El lavado bronquial no demostró células neoplásicas, bacterias ni hongos.

*Pruebas funcionales respiratorias:* 1) Capacidad vital 595 cc. (25.4% de la predicha). 2) Frecuencia respiratoria: 38/min. respirando aire atmosférico y oxígeno al 100%. 49/min. después del ejercicio. Volumen corriente: 269 cc. (respirando aire), 281 (respirando oxígeno) y 304 (después del ejercicio). Ventilación: 6.97 lts/min/m<sup>2</sup> (respirando aire), 6.32 lts/min/m<sup>2</sup> (respirando oxígeno) y 10.25 lts/min/m<sup>2</sup> (después del ejercicio). 3) Saturación de sangre arterial: 91.8% (con aire), 94.7% (con oxígeno) y cae a 73% después del ejercicio. 4) No atrapamiento de aire espirográfico. 5) No pudo determinarse la capacidad vital cronometrada. *Conclusiones:* No se puede dar significación estricta a la marcada reducción en los volúmenes pulmonares por tener una biopsia pre-escalénica reciente que le produce dolor. Marcada hiperventilación en reposo, respirando aire y oxígeno, realizada a base de una alta frecuencia y un volumen corriente muy reducido. Consumo de oxígeno ligeramente elevado en reposo que se reduce con el ejercicio por hacerse más notorios los trastornos difusionales que priman en esta paciente. Discreta hiposaturación arterial en reposo que cae notablemente después del ejercicio y se eleva con la inhalación de oxígeno al 100% aunque sin alcanzar la saturación completa por haber posiblemente trastornos de Ventilación/perfusión. Existe disnea objetiva e incapacitante después del ejercicio. Marcada insuficiencia respiratoria compatible con fibrosis, no pura, ya que coexiste un factor enfisematoso, predominando el primer factor sobre el segundo.

A su ingreso en la Sala se hizo nue-

vamente un tratamiento de prueba con Penicilina persistiendo más o menos igual su sintomatología subjetiva así como los signos físicos y radiológicos por lo cual se suspendió rápidamente. En vista de la negatividad de los exámenes y valorando la posibilidad del síndrome de Hamman-Rich en Octubre 3 se comienza el tratamiento con Prednisona a razón de 40 mg. diarios. Se obtuvo una rápida mejoría subjetiva en cuanto a la disnea y la tos, la temperatura cayó por debajo de 37°C así como la frecuencia respiratoria y del pulso. Unos ocho días después los estertores crepitantes casi desaparecieron con discreta mejoría radiológica. A los 20 días de este tratamiento la mejoría pareció estancarse por lo cual se aumentó la dosis de Prednisona a 80 mg. diarios (en esta época se notó mayor mejoría radiológica) por una semana. Al cabo de una semana se comenzó a suspender la terapéutica con corticoides paulatinamente permaneciendo unos 12 días sin ellos. Durante ese tiempo se ensayó nuevamente tratamiento con antibióticos (Cloranfenicol: 2 gm. diarios por 5 días) pero no se obtuvieron resultados sino que al contrario, la disnea y la tos aumentaron y reapareció la febrícula por lo cual se reinstuyó el tratamiento con Prednisona (40 mg. diarios) cobrando fuerza nuevamente el síndrome de Hamman-Rich. Con el reinicio del tratamiento hubo una rápida mejoría en cuanto a la disnea, volvió a caer la temperatura y a los 6 días los estertores crepitantes habían bajado considerablemente.

El día 1<sup>o</sup> de Diciembre se practicó la biopsia pulmonar en el lóbulo inferior derecho. El resultado fue el siguiente: (Ver figuras 2 y 3) : "Fragmentos de pulmón en los cuales se observa fibrosis intersticial, en zonas más intensa y en otras menos marcada, que rodea completamente los alvéolos

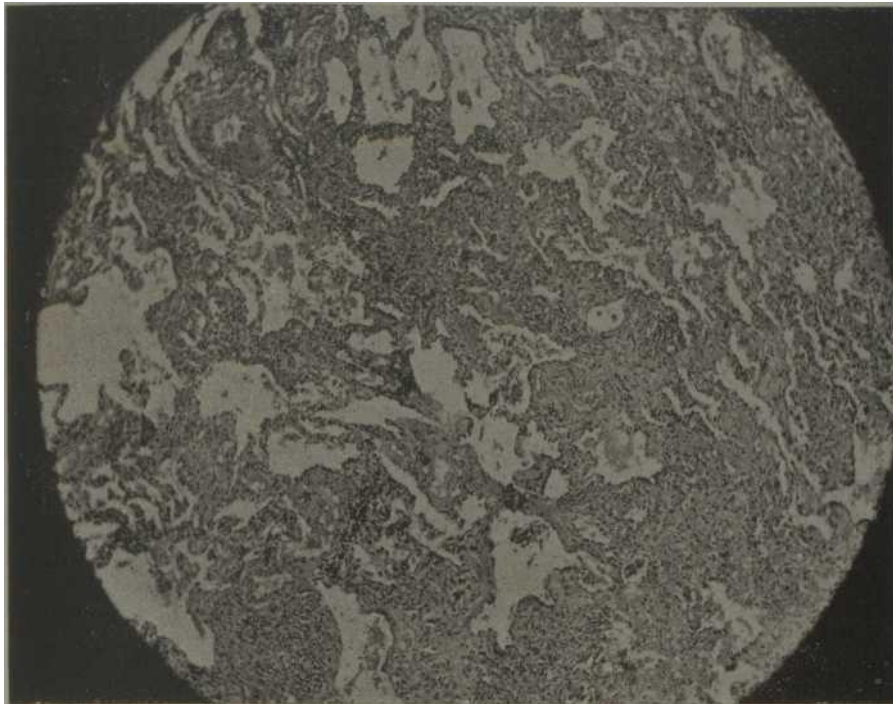


Fig 2 *Fibrosis intersticial difusa, proliferación de fibras musculares e infiltrado linfocitario intersticial. (Caso 1) x 100.*

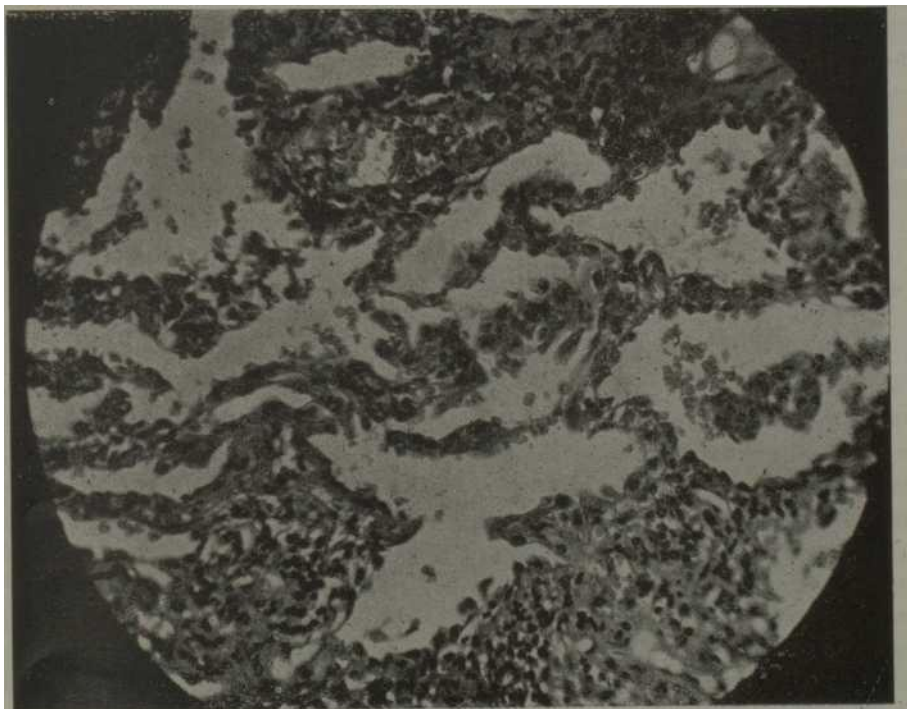


Fig. 3 *Proliferación de las células alveolares con aspecto adenomatoso. (Caso 1) x 400.*



en los cuales hay proliferación de las células alveolares dándole un aspecto adenomatoso. En algunas zonas hay acúmulos de células linfo-monocitarias y proliferación de las células endoteliales de las arteriolas. Se observan también hematíes en la luz alveolar. Compatible con fibrosis intersticial difusa pulmonar (S. de Hamman-Rich).”

El post-operatorio fue algo tormentoso pues la herida se infectó y se complicó con una fístula bronco-pleuro-cutánea y un pequeño derrame pleural derecho. (Se cultivó un estafilococo dorado coagulasa positivo en el líquido del derrame y en la secreción de la herida, que fue sensible al Cloranfenicol). Ello coincidió con leucocitosis, fiebre, taquicardia, polipnea y aumento de la disnea pero sin embargo, los signos radiológicos en la base izquierda mostraron gran mejoría así como los signos auscultatorios. El ECG mostró taquicardia sinusal, ondas P acuminadas pero dentro de valores normales. No signos de sobrecarga del ventrículo derecho.

Con el tratamiento por Cloranfenicol cayó la fiebre y comenzó a mejorar rápidamente la infección de la herida. La disnea fue el síntoma que más demoró en regresar. Otras complicaciones que surgieron fueron: Diabetes que al principio se mostró algo resistente al tratamiento y que seguramente estaba favorecida por los esteroides; estomatitis angular, moniliasis oral y vaginal. (De esto no hubo comprobación pero las lesiones eran típicas y regresaron con Nistatina localmente). Se le dio a la enferma Nistatina por vía oral con objeto de prevenir una moniliasis del tracto gastrointestinal. Estas últimas complicaciones estuvieron favorecidas a nuestro juicio por los corticoides, antibióticos y seguramente contribuyó la misma diabetes.

Fue dada de alta el 4 de Enero de

1964 con una muy marcada mejoría en su estado y aspecto general, sin fiebre, había solamente muy discreta disnea a los grandes esfuerzos. Estertores crepitantes muy finos en la extrema base en ambos hemitórax. Curación de las lesiones bucales y vaginales. Control de su diabetes y la herida, aunque permanecía abierta estaba en vías de franca curación. El tratamiento a su alta fue de Prednisona 20 mg. diarios, dieta de 1255 cal., Insulina Lenta 15 U diarias y complejo B.

No regresó para su chequeo como se le había indicado hasta 6 meses después de su alta en que nos refirió que persistió la mejoría en cuanto a la disnea y la tos, que llegaron a desaparecer totalmente restituyéndose a su trabajo normal en la casa. Su estado general siguió siendo bueno. Siguió irregularmente el tratamiento pues sin ser vista por nosotros bajó los corticoides gradualmente hasta discontinuarlos totalmente al cabo de unos 4/2 meses después de su alta. Pasa unos 20 días sin la Prednisona y comienza discreta disnea a los grandes esfuerzos, tos seca y sensación de fiebre que no fue comprobada termométricamente por lo que comienza a tomar espontáneamente 10 mg. de Prednisona diariamente. Suspendió el tratamiento con Insulina y la dieta aproximadamente a los 4 meses de su alta, porque, según nos dijo, los Benedict eran negativos.

Al examen físico solamente aparecieron estertores crepitantes muy finos y escasos en la parte extrema de ambas bases pulmonares en el plano posterior. La glicemia fue de 93 y no había glucosuria. No se encontraron signos de descompensación cardíaca y negó síntomas sugestivos de descompensación de su diabetes. En la radiografía de tórax (ver fig. 4) se comprobó la existencia de lesiones en forma de retículo fino hacia las bases pero sin duda alguna

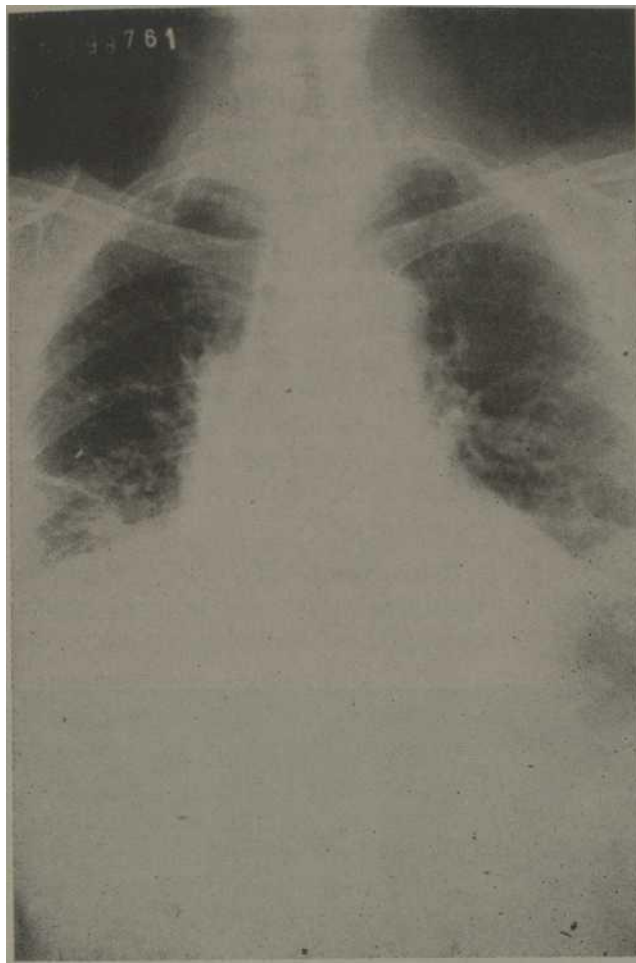


Fig 1 Obsérvese la gran mejoría radiológica de las lesiones a pesar de la irregularidad en el tratamiento. Ha aumentado la transparencia a nivel de las bases que ofrecen el aspecto de retículo fino característico de esta enfermedad. Radiografía tomada unos 10 meses después del comienzo de su enfermedad.

(Caso 1.)

había una grandísima mejoría en cuanto a las placas de su ingreso y aún a las correspondientes a su alta. Por la simple inspección se podía constatar de manera objetiva la mejoría en su estado general y lo bien que toleraba los esfuerzos.

CASO 2: O. G. R., femenina, 29 años, raza blanca, casada, remitida del Hospital de Isla de Pinos. Antes de su ingreso nos habían mostrado las radio

grafías semejantes a la fotografía de la figura N° 5 de este trabajo. La paciente refirió que desde hacía 2 años y encontrándose en el tercer mes de su cuarto embarazo comienza a notar disnea al realizar los quehaceres de su casa que se acompañó de tos que fue seca al principio y después húmeda, siendo la expectoración blanca o amarillenta. Recibió tratamiento por distintos facultativos con expectorantes, Estreptopencilina y Triple Sulfa sin notar mejoría de sus síntomas los cuales fueron en aumento. A los 8 meses de embarazo ingresa en un Centro de Maternidad de esta capital dando a luz un feto a término de 6 libras ayudada por aplicación de fórceps por la disnea que presentaba, necesitando oxígeno por cianosis. Después del parto comienza fiebre de 38°C por las tardes. Le practican radiografía de pulmones y manos, así como una biopsia pre-esclerótica siendo remitida a un Hospital General sin diagnóstico. De aquí es remitida a un Centro antituberculoso

donde permanece ingresada por espacio de 8 meses. Le practican radiografía de tórax, broncoscopia, broncografía, pruebas funcionales respiratorias y estudio bacteriológico de esputos siendo tratada con Estreptomycina e Isoniazida. La febrícula se mantuvo ocasionalmente durante todo su ingreso. A los 4 meses tuvo alguna mejoría en la disnea y en los últimos tiempos no necesitó del oxígeno. La enferma pide el

alta cuando se le plantea la necesidad de una biopsia pulmonar.

En su casa sigue tratamiento con Estreptomina e Isoniazida durante 4 meses; al cabo de este tiempo nota intensificación marcada de su disnea por lo que ingresa en el Hospital de Isla de Pinos de donde nos es remitida para terminar su estudio. Como dato de interés se debe señalar que recibió durante varios días tratamiento con Prednisona a razón de 120 mg. diarios sin que hubiera mejorado de sus síntomas por lo que dicho tratamiento fue suspendido. Refirió además palpitations, aumento de volumen de los tobillos y pérdida de 40 libras en 2 años.

Al examen físico se encontró una enferma en ortopnea, con discreta cianosis y dedos en palillo de tambor. Peso de 119 libras.

Frecuencia respiratoria de 36/min, estertores crepitantes finos y escasos en la mitad inferior de ambos hemitórax aunque predominantes en el izquierdo y hacia los planos laterales.

Pulso 140, min, TA 110/80, reforzamiento del 2do. ruido pulmonar. No se encontraron edemas, ingurgitación yugular ni hepatomegalia.

El caso se discutió habiéndose hecho los siguientes planteamientos: 1) Síndrome de Hamman-Rich, 2) Miosis pulmonar, 3) Enfermedad del tejido conjuntivo a participación pulmonar fundamentalmente.

4) Arteritis pulmonar, 5) Hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismos múltiples por la reacc-

ción con el embarazo y la poca respuesta a los esferoides.

*Exámenes de laboratorio:* Hemoglobina 15.1 gm; leucocitos 25.500, (Stab. 1, Seg. 70, Eosinófilos 2, linfocitos 21, neutrófilos 6), hematocrito 48%, glicemia 115, urea 28, proteínas totales 7.7 gm. Serina 3.9 y Globulina 3.8, serología dudosa positiva y al repetirla fue negativa. Coagulación: 8 min; sangramiento; 3 min., orina y heces fecales normales, Mantoux: negativo, células LE: negativo, examen bacteriológico de esputos: negativo para bacilo de Koch, crecieron *Neisseria catarrhalis* y estreptococo viridans.

*Radiografías:* Tórax (Ver figura 5/ Múltiples imágenes nodulares pequeñas en la totalidad de ambos campos pulmo

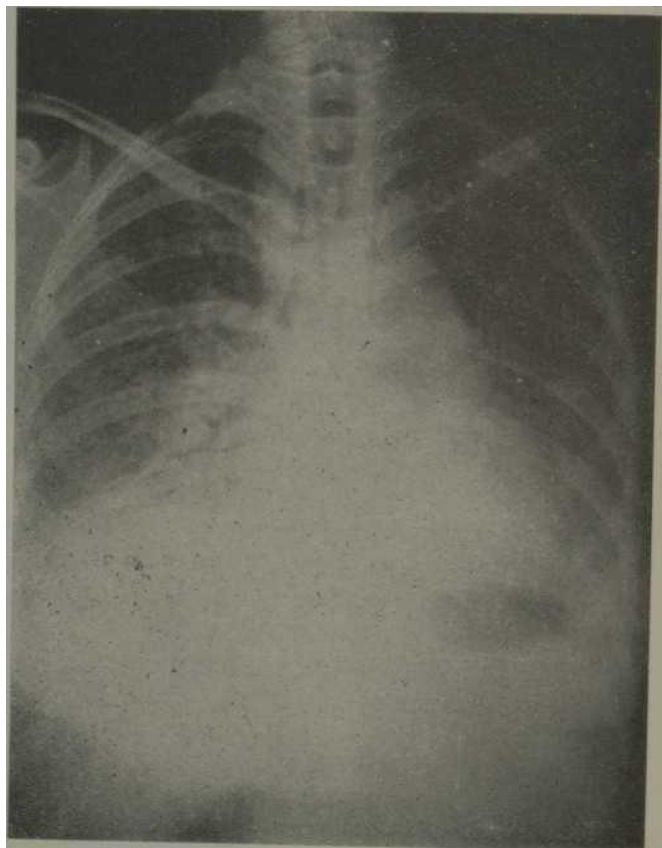


fig 2 trombolismos nodulares pequeñas en la totalidad de ambos campos pulmonares. Radiografía tomada al ingreso. (Caso 2.)

nares con engrasamiento de las sombras hiliares. Senos perinasales: normales. Manos: normales.

*Biopsia muscular:* Normal. ECG: Eje de (RS en 140°, ondas P puntiagudas en D2, ancha y mellada en D3. SI, Q3, S de VI a V6. Onda T negativa en D3, VI, V2, aplastada en AVF.

Conclusión: Signos de hipertrofia ventricular derecha.

*Cateterismo intracardíaco:* Oxígeno en arteria radial izquierda 9.28% con 42.01% de CO<sub>2</sub>, presión sistólica en cámara de entrada del ventrículo derecho 101 mm. Hg. Se concluyó: Marcada hiposaturación periférica sin retención de CO<sub>2</sub>, gran hipertensión sistólica del ventrículo derecho. (No se pudo terminar el estudio hemodinámico por las malas condiciones de la paciente).

*Pruebas funcionales respiratorias:*

1. ) “La Capacidad vital estudiada en posición semi-sentada severamente disminuida 130.3% de la predicha). 2.) Gran hiperventilación pulmonar en reposo, respirando la paciente aire atmosférico y desciende notoriamente aunque sin desaparecer, al inhalar oxígeno al 100%. La misma está realizada a base de una alta frecuencia con un volumen corriente no muy disminuido. No se realizó la prueba de ejercicio standard por la intensa disnea. 3.) CO<sub>2</sub> normal en reposo con una marcadísima hiposaturación arterial de oxígeno (69.3%) ■ La inhalación de oxígeno durante 12 minutos eleva la misma a un 98.6%, ó sea, a niveles cercanos a una saturación total. 4.) Mecánica respiratoria muy poco alterada. No existe atrapamiento de aire espirográfico. Capacidad vital cronometrada normal”. Las conclusiones fueron de que la disminución de la capacidad vital era por pérdida de tejido pulmonar funcionalmente activo. El marcado aumento de su ventilación pulmonar se atribuyó a trastornos del intercambio gaseoso

primando los trastornos de difusión sobre los de ventilación/perfusión sin que éstos últimos pudieran ser eliminados.

Permanece ingresada por espacio de 37 días manteniendo su disnea y cianosis lo cual le dificultaba hasta los menores esfuerzos como por ejemplo comer, necesitando oxígeno permanentemente para aliviar sus síntomas. En muy contadas ocasiones hizo una febrícula que no pasó de 37.5°C; persistió la tos con expectoración blanquecina. El examen físico se mantuvo como a su ingreso. Se hace la biopsia pulmonar a los 34 días de su ingreso y aunque después se quejó de dolor intenso en el hemitórax derecho, no se encontraron complicaciones desde el punto de vista radiológico ni clínico, persistiendo las lesiones igual que a su ingreso. El dolor desapareció después del bloqueo de los nervios intercostales con Novocaína. La biopsia pulmonar demostró:

“Fragmentos de pulmón con fibrosis intersticial, proliferación de fibras musculares y adenomatosa de las células alveolares y bronquiolares que circunscriben nodulos delimitados por tejido conectivo más laxo. Infiltrado linfocitario escaso intersticial y discreto engrosamiento de la pared arteriolar. En los alvéolos y tejido conectivo existen algunas corpúsculos amiláceas. Diagnóstico: Fibrosis intersticial pulmonar difusa (Hamman-Rich).”

Tres días después de practicada la biopsia fallece en un cuadro de intensa disnea y shock que no respondió al tratamiento. El tratamiento realizado fue de oxígeno, reposo en Fowler y Estreptopenicilina en los días siguientes al cateterismo y la biopsia pulmonar. Se hizo tratamiento con Hidrocortisona y ACTH previamente a estas exploraciones para prevenir la insuficiencia suprarrenal por los corticoides que había recibido con anterioridad.

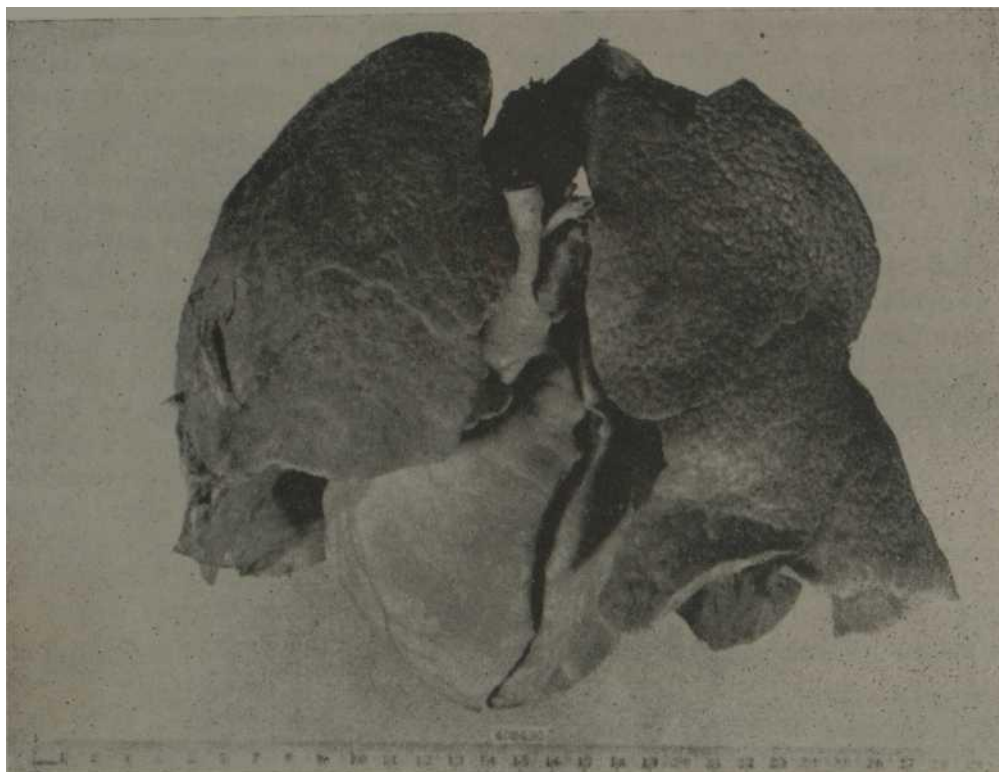


Fig. 6 Superficie nodular de ambos pulmones, en vista frontal, apreciándose el aspecto firme de dichos órganos y la regularidad y nitidez de las nodulaciones. (Caso 2.)

#### HALLAZGOS DE NECROPSIA

El hábito externo correspondía al cadáver de una mujer blanca, de 29 años de edad, que presentaba discreta cianosis peribucal y una herida quirúrgica reciente en hemitórax derecho reliquia de una biopsia pulmonar previa. Las cavidades pleurales se encontraban revestidas por serosas de color gris rosado, lisas, brillantes y húmedas, a excepción del lóbulo inferior derecho donde existía una cicatriz quirúrgica y algunas membranas de fibrina en relación con la biopsia pulmonar realizada. No existía líquido libre en las cavidades pleurales y sí 200cc. de un líquido amarillo turbio en cavidad pericárdica.

Los pulmones no se plegaron a la apertura del tórax, ocupando en su totalidad ambos espacios pleurales. El pulmón derecho pesó 600 gramos y 550

gramos el izquierdo, después de la fijación en formalina al 10%. La superficie pulmonar era de color carmelita rosado y de aspecto finamente nodular, (Fig. 6), siendo estos nodulos de igual tamaño, 3 inms. de diámetro y afectando difusamente la totalidad de la superficie; la consistencia estaba notablemente aumentada al corte, no existiendo crepitación y la superficie de sección conservaba el patrón nodular y el aspecto compacto. (Fig. 7). Tanto los bronquios intrapulmonares como los extrapulmonares estaban ocupados por un material mucoso espeso. La antracosis era discreta.

Los ganglios linfáticos hiliares, intertraqueobronquiales y paraaórticos estaban aumentados de tamaño, llegando los mayores hasta 3 cms. de diámetro,

de consistencia elástica al corte y coloración carmelita-negrucza.

El corazón pesó 300 gramos. El espesor promedio del miocardio ventricular izquierdo fue de 1.2 cms. y el del derecho 0.5 cms., existiendo discreta dilatación de este último, así como de la aurícula derecha. No existían deformidades valvulares y los grandes vasos no presentaban alteraciones.

El hígado pesó 1,500 gramos, siendo su superficie lisa, brillante de color rojo vinoso y presentando un aspecto congestivo al corte.

El hazo pesó 300 gramos, no presentando anormalidades en su superficie y sí marcada congestión de la pulpa roja. El estómago estaba discretamente dilatado y presentaba un área irregular, bien delimitada, a nivel de la mucosa

del cuerpo y antro, de color negruzco y aspecto necrótico. Los órganos contenidos en la cavidad craneal, el resto del tubo digestivo, el aparato génitourinario y las glándulas de secreción interna no presentaban alteraciones.

#### KXAMEN MICROSCOPICO

Se obtuvieron cortes de diferentes áreas de los lóbulos pulmonares, utilizándose las coloraciones de Hematoxilina y Eosina y Van Giesson para colágeno, los cuales presentaban hallazgos histológicos similares, que consistían en: Engrasamiento de los septum interalveolares por fibrosis intersticial difusa que en zonas estaba constituida por tejido conjuntivo laxo y en otras más grueso, con variable número de linfocitos y células monocitarias; (Fig. 10 y 111 habían zonas donde el número de

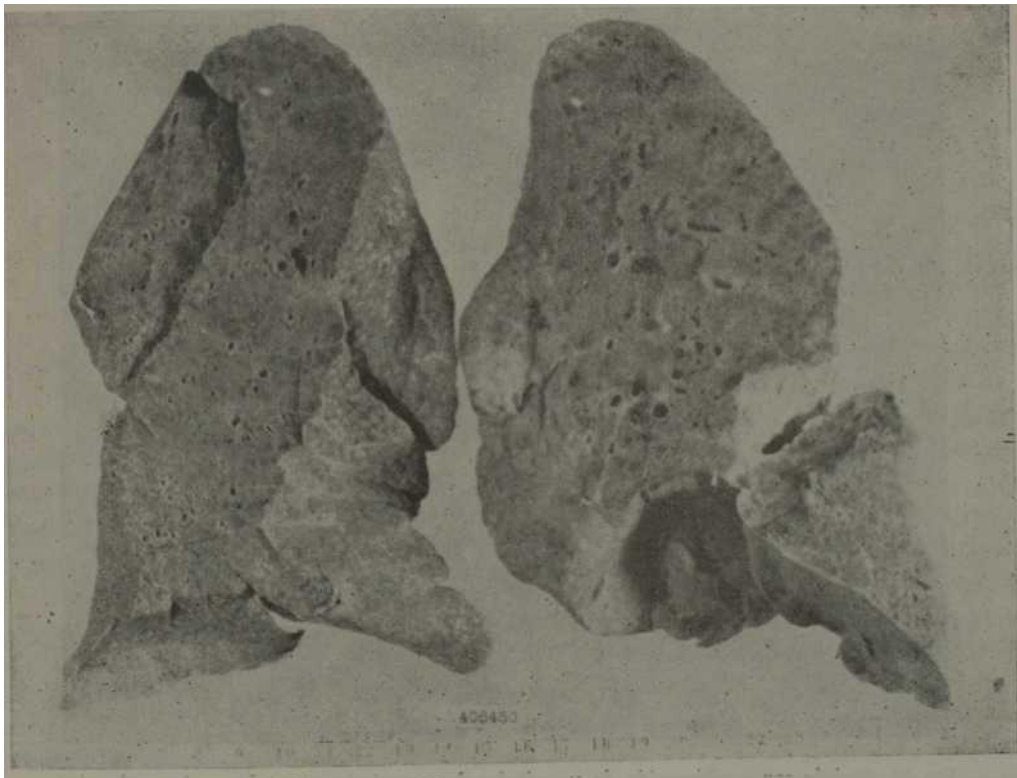


Fig. 7 Superficie de sección de ambos pulmones mostrando la densidad del parénquima y conservación del patrón nodular de una superficie externa. caso 1

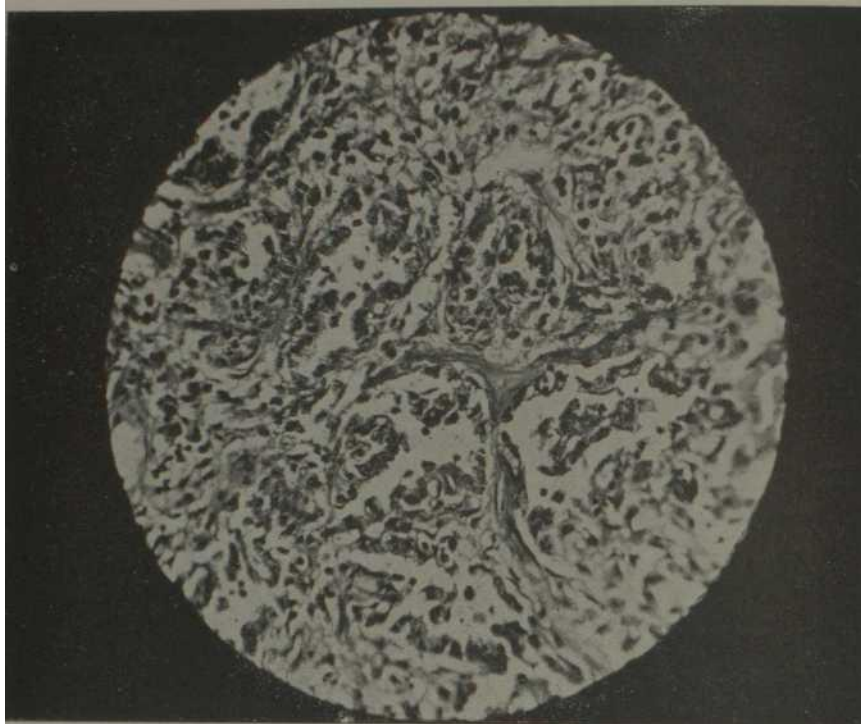
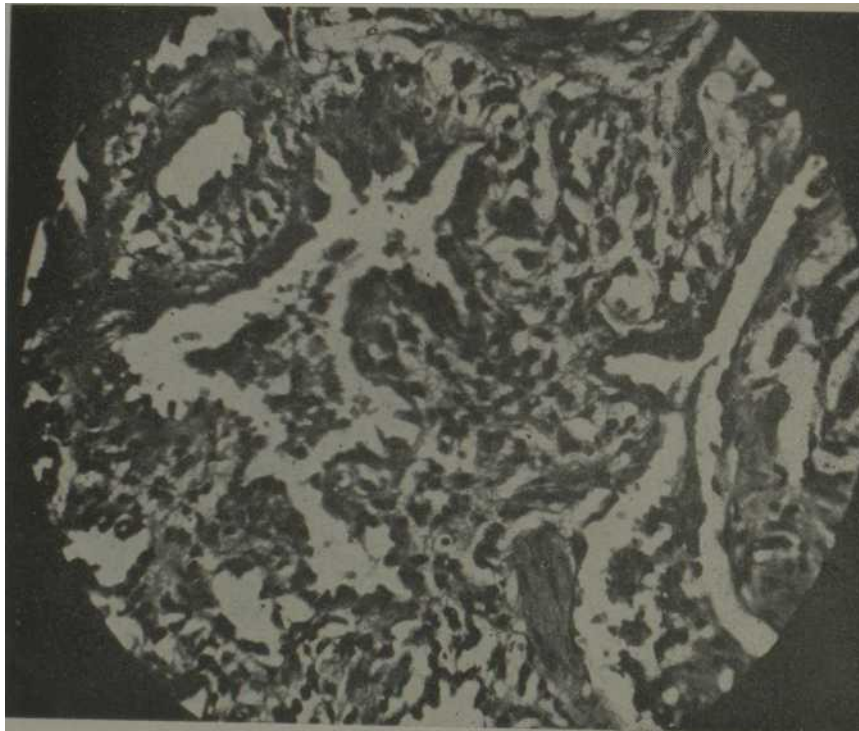


Fig. 10 Aspecto adenomatoso de los alvéolos debido a fibrosis intersticial y metaplasia cuboidea del epitelio de revestimiento. Infiltrado linfocitario intersticial. (Caso 2) x 400.



capilares. Infiltrado linfocitario. (Caso 2) x 400

alvéolos lucía reducido y el epitelio que los revestía era cúbico, dándole un aspecto adenomatoso. (Fig. 8 y 10).

Se observó proliferación de fibras musculares peribronquiales y alveolares (Fig. 8) y los capilares interalveolares eran poco apreciables en distintas zonas. Existía engrosamiento discreto de la íntima de las arterias y la luz de los bron-

eon áreas de pulmón con las alteraciones anteriormente descritas, separadas por tejido conjuntivo más laxo, lo que sería una evidencia o acentuación del patrón lobulillar (lobulillo secundario) del pulmón. (Fig. 9).

El miocardio ventricular derecho presentó discretos signos de hipertrofia de sus fibras. En los cortes de ganglio lin-

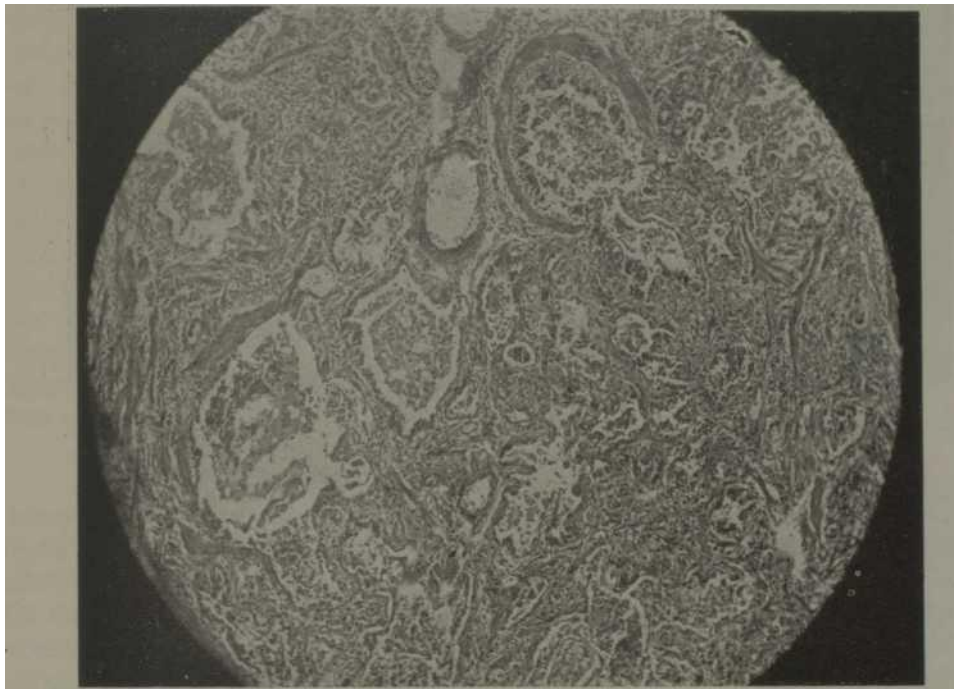


fig. 8 Engrosamiento marcado de los tabiques interalveolares con revestimiento epitelial cúbico de los alvéolos, dándole aspecto adenomatoso; hipertrofia de las fibras musculares lisas peribronquiales y exudado linfocitario en la luz de los mismos. (Caso 2) x 100.

quiolos y bronquios estaba ocupada por material basófilo, algunas células leucocitarias y epitelio descamado. (Fig. 8). Variable número de corpúsculos amiláceos se identificaban en los septum y alvéolos y en estos últimos además: células gigantes, histiocitos vacuolados y una sustancia eosinófila homogénea que en escasas ocasiones revestía la superficie alveolar, la cual recordaba la membrana hialina de los prematuros. La estructura nodular descrita macroscópicamente, se correspondió histológicamente

al patrón lobulillar correspondiente a cavidad torácica existía una hiperplasia de las células reticulares con pigmento lipocromo en su interior y moderada cantidad de pigmento antracósico. Los cortes de hígado y bazo correspondían con una congestión pasiva crónica y en estómago se evidenciaron zonas de necrosis de la mucosa con trombosis organizada de la luz de los vasos de la submucosa. No existían alteraciones dignas de mención en el resto de las preparaciones histológicas.



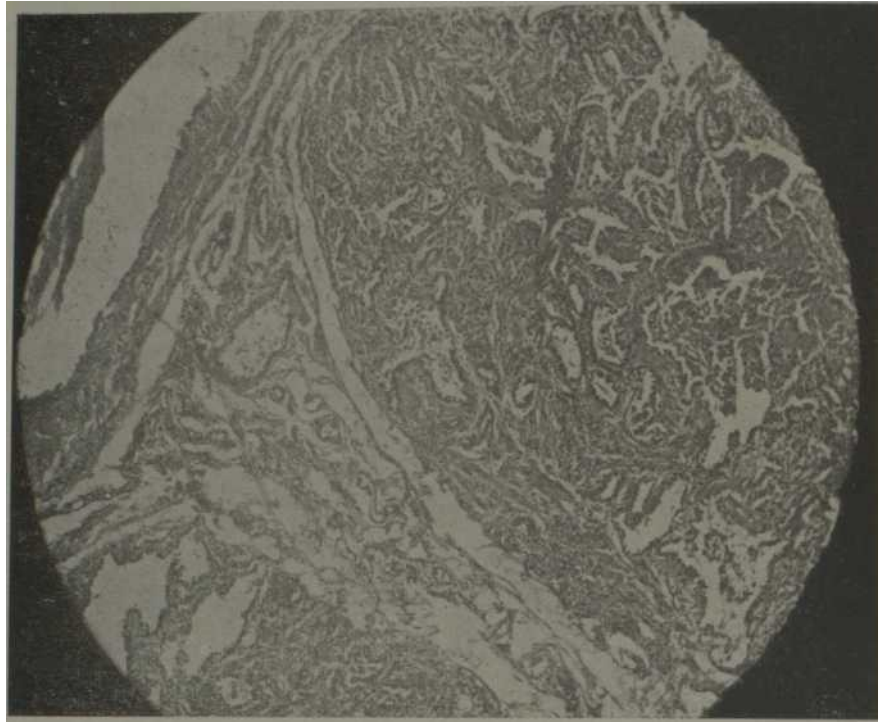


Fig. 9 Tabique eonjuntivo-vascular que delimita las áreas nodulares visibles macroscópicamente. (Caso 2) x 100.

Las conclusiones anatómicas fueron las siguientes: Fibrosis intersticial difusa pulmonar, hipertrofia y dilatación de cavidades derechas, pleuro-pericarditis, hiperplasia reticular de los ganglios linfáticos torácicos, congestión pasiva crónica de los órganos abdominales y necrosis de la mucosa gástrica por trombosis vascular.

#### CONCLUSIONES Y RESUMEN:

Se hace una breve revisión sobre la fibrosis pulmonar intersticial difusa o Síndrome de Hamman-Rich y se reportan 2 casos en los cuales se hizo el diagnóstico clínicamente y se comprobó en vida. Uno de ellos, de más larga evolución, no respondió al tratamiento con esteroides en dosis altas que se practicó en otro centro antes de su ingreso. En la autopsia se comprobaron severísimas alteraciones en ambos pulmones los cuales tenían el aspecto del "pulmón

cirrótico . El otro caso, de una evolución mucho más corta, respondió admirablemente al tratamiento con esteroides y permanece vivo 10 meses después del comienzo de su enfermedad (prácticamente asintomático a pesar de haber llevado su tratamiento con irregularidad). Fue llamativa la correspondencia directa entre la mejoría subjetiva, objetiva y radiológica con el tratamiento por esteroides y la reanudación de los síntomas al suspender éstos. Se enumeran además las distintas complicaciones sufridas, algunas de las cuales tuvieron relación, sin duda alguna, con este tratamiento.

#### SUMMARY AND CONCLUSION!\*

A brief review of diffuse interstitial pulmonary fibrosis or Hamman-Rich syndrome is made and two new cases in which the diagnosis was established clinically and confirmed while the pa-

tients were alive are reported. One of the patients who showed a longer evolution did not respond to high dosages of steroids administered to him another hospital before his admittance to ours. At necropsy, very severe changes were observed in both lungs which had the aspect of "cirrhotic" lungs. The other patient who showed a much shorter evolution responded remarkably to treatment with steroids and he is still alive ten months after the beginning of the disease (practically without symptoms in spite of the irregular way which he has followed treatment). The direct relationship between the subjective, clinical, and radiological improvement due to treatment with steroids and the reappearance of symptoms at its discontinuation is noteworthy. The various complications which occurred, some of them undoubtedly related to this treatment, are mentioned.

#### CONCLUSIONS ET RESUME:

On y fait une breve revision sur la fibrose pulmonaire interstitielle (ou Syndrome de Hamman-Rich) et on y rapporte deux cas dont le diagnosis a été fait cliniquement et a été confirmé en vie. L'un d'eux, d'une evolution

plus prolongée n'avait pas répondu au traitement avec de stéroïdes à des doses élevées pratiqué dans un autre hopital avant son admission au nôtre. A l'autopsie on a confirmé des altérations tres severes dans les deux poumons, ayant eu l'aspect du "poumon cirrhotique".

L'autre cas, à evolution beaucoup plus courte, a répondu admirablement au traitement avec des stéroïdes et vit 10 mois après le commencement de sa maladie (asymptomatique pratiquement malgré avoir fait son traitement (irregularité). La correspondance entre l'amélioration subjective, objective et radiologique et le traitement avec des stéroïdes et le renouement de la symptomatologie lorsqu'on le suspendait. On y énumère aussi les différentes complications subies, dont quelques unes avaient, sans aucune doute, relation avec le traitement.

*NOTA:* Agradecemos la cooperación prestada por los Departamentos de Pruebas Funcionales Respiratorias y de Hemodinamia dirigidos por los Dres. Gabriel González Regalado y Alberto Hernández Cañero respectivamente. Asimismo agradecemos a los cirujanos Dres. Fernández Pérez y E. Ponce de León quienes practicaron la broncoscopia y las biopsias pulmonares. También expresamos nuestro agradecimiento al jefe del Departamento de Radiología, Dr. R. Pereiras y al director del Laboratorio, Dr. P. Ulacia.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—Bader, AL E., and Bader, R. A.: The alveolar-capillary block syndrome. *Am. J. Med.*, 24: 493, 1958.
2. —Baglio, C M., Michel, R. O., and Hunter, IT. C; Primary interstitial pulmonary fibrosis: diffuse and circumscribed forms. *J. Thoracic & Cardiovasc. Surgery.*, 39: 695, 1960.
3. —Collins, en Gordon y col.: *Clínica Cardio-pulmonar*, 453, 1958.
4. —Donohue y col.: Familial fibrocystic pulmonary dysplasia and its relation to Hamman-Rich syndrome. *Pediatrics*, 24: 786. Nov. 1959.
5. —Douglas, A. C.: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis: report of a case. *Brit. J. Dis. of Chest*, 54: 86, 1960.
6. —Fleishman, S. J., Bosman, A. R., and Fuchs, with adrenal steroids. *Am. J. Med.*, 24: 823, 1958.
7. —Hamman, L. and Rich, A. R.: Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 74: 177, 1944.
8. —Ivemark y Wallgreen: *Acta Pediátrica*: 51: 97-102, 1962.
9. —Peterson, A. G., Dodge, AL, and Heling, F. C.: Pulmonary changes associated with Hexamethonium therapy. *Archives of Internal Medicine*, 103: 285, 1959.
10. —Pokorny, C., and Helling, C. A.: Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lungs, *A.M.A. Arch. Path.* 59: 382-387, 1955.
11. —Rubín, E. H., and Rubín, AL: *Thoracic diseases*, W. B. Saunders Co. 736, 1962.
12. —Solomon, AL: Interstitial pulmonary fibrosis secondary to pulmonary venous hypertension: Report of a case due to myxoma of the left auricle. *JAMA*, 174: 464, 1960.